

# TRAITE DE OPERATION EN MATIERE BREVETS

**PCT**

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
en sa qualité d'office élu

<b>Date d'expédition</b> (jour/mois/année) 05 avril 2001 (05.04.01)	<b>Référence du dossier du déposant ou du mandataire</b> 341020/18039
<b>Demande internationale no</b> PCT/FR00/01971	<b>Date de priorité</b> (jour/mois/année) 09 juillet 1999 (09.07.99)
<b>Date du dépôt international</b> (jour/mois/année) 07 juillet 2000 (07.07.00)	
<b>Déposant</b> CRIERE, Bruno etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

05 février 2001 (05.02.01)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau International des Propriétés Industrielles  
Chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

no de télécopie: (41-22) 338.83.38

The first part of the paper discusses the importance of the study of the history of the English language. It is a branch of linguistics which deals with the changes in the language over time. The study of the history of the English language is important for several reasons. First, it helps us to understand the development of the language and the factors which have influenced it. Second, it helps us to understand the relationship between the English language and other languages. Third, it helps us to understand the cultural and social changes which have influenced the language.

The second part of the paper discusses the importance of the study of the history of the English language. It is a branch of linguistics which deals with the changes in the language over time. The study of the history of the English language is important for several reasons. First, it helps us to understand the development of the language and the factors which have influenced it. Second, it helps us to understand the relationship between the English language and other languages. Third, it helps us to understand the cultural and social changes which have influenced the language.

The third part of the paper discusses the importance of the study of the history of the English language. It is a branch of linguistics which deals with the changes in the language over time. The study of the history of the English language is important for several reasons. First, it helps us to understand the development of the language and the factors which have influenced it. Second, it helps us to understand the relationship between the English language and other languages. Third, it helps us to understand the cultural and social changes which have influenced the language.

The fourth part of the paper discusses the importance of the study of the history of the English language. It is a branch of linguistics which deals with the changes in the language over time. The study of the history of the English language is important for several reasons. First, it helps us to understand the development of the language and the factors which have influenced it. Second, it helps us to understand the relationship between the English language and other languages. Third, it helps us to understand the cultural and social changes which have influenced the language.

The fifth part of the paper discusses the importance of the study of the history of the English language. It is a branch of linguistics which deals with the changes in the language over time. The study of the history of the English language is important for several reasons. First, it helps us to understand the development of the language and the factors which have influenced it. Second, it helps us to understand the relationship between the English language and other languages. Third, it helps us to understand the cultural and social changes which have influenced the language.

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
20, rue de Chazelles  
F-75847 Paris Cedex 17  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 09 mars 2001 (09.03.01)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341020/18039	
Demande internationale no PCT/FR00/01971	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07 juillet 2000 (07.07.00)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> le déposant	<input type="checkbox"/> l'inventeur	<input checked="" type="checkbox"/> le mandataire
<input type="checkbox"/> le représentant commun		
Nom et adresse MARTIN, Jean-Jacques Cabinet Regimbeau 26, avenue Kléber F-75116 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 01-45-00-92-02	
	no de télécopieur 01-45-00-46-12	
	no de téléimprimeur	
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> la personne	<input type="checkbox"/> le nom	<input checked="" type="checkbox"/> l'adresse
<input type="checkbox"/> la nationalité		
<input type="checkbox"/> le domicile		
Nom et adresse MARTIN, Jean-Jacques Cabinet Regimbeau 20, rue de Chazelles F-75847 Paris Cedex 17 FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 01-44-29-35-00	
	no de télécopieur 01-44-29-35-99	
	no de téléimprimeur	
3. Observations complémentaires (le cas échéant):		
4. Une copie de cette notification a été envoyée:		
<input checked="" type="checkbox"/> à l'office receveur		
<input checked="" type="checkbox"/> à l'office désigné concerné		



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. :

U.S. National Serial No. :

Filed :

PCT International Application No. : PCT/FR00/01971

VERIFICATION OF A TRANSLATION

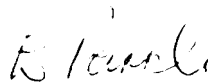
I, the below named translator, hereby declare that:

My name and post office address are as stated below;

That I am knowledgeable in the French language in which the below identified international application was filed, and that, to the best of my knowledge and belief, the English translation of the international application No. PCT/FR00/01971 is a true and complete translation of the above identified international application as filed.

I hereby declare that all the statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the patent application issued thereon.

Date: December 12, 2001



Full name of the translator :

Elaine Patricia PARRISH

For and on behalf of RWS Group plc

England.



**Translation**

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

10/030,262

6

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 341020/18039	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT IPEA 416)	
International application No. PCT/FR00/01971	International filing date (day month year) 07 July 2000 (07.07.00)	Priority date (day month year) 09 July 1999 (09.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/216		
Applicant LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
Facsimile No.	Telephone No.





## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01971

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-19, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages 7-13, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1-6, filed with the letter of 24 September 2001 (24 09 2001)
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets fig. \_\_\_\_\_

\* Elements of the international application which have been amended after the filing of the international application are indicated in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 13.2 and 19.2).

\*\* The replacement sheet containing such amendments must be referred to for amendments to the application.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR/00/01971

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments)*:

Claims 1-6 submitted with the letter of 18 September 2001 do not add novel material relative to the application as filed.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 00/01971

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1 Statement

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

### 2 Citations and explanations

Reference is made to the following document:

D1: WO-A-98/31361 (FOURNIER LAB SA 23 July 1998 (1998 07-23)).

Novelty (PCT Article 33(1) and (2))

The present application relates to pharmaceutical compositions containing at least 60% micronized fenofibrate, a surfactant and a cellulose derivative, as well as methods for preparing said compositions.

Document D1 describes pharmaceutical compositions containing at least 60% micronized fenofibrate, a surfactant, a cellulose derivative, a polymer and optionally a surfactant (Claim 1, page 1, lines 10-24).

Claim 1 differs from this prior art by virtue of the addition of a surfactant to the formulation. Therefore,

the invention is novel over the prior art.



Inventive step (PCT Article 33(1) and (3))

The present application covers various pharmaceutical compositions containing at least 60% micronized fenofibrate, a surfactant and a cellulose derivative, which can be distinguished from the prior art by virtue of the fenofibrate/cellulose derivative mass ratio. Since no particular effect appears to be associated with this difference, the technical problem is defined as proposing novel pharmaceutical compositions containing micronized fenofibrate, a surfactant and a cellulose derivative.

To a person skilled in the art, modification of the fenofibrate/cellulose derivative mass ratio, which leads to an increase in the proportion of active principle, does not appear to involve a particular inventive step, especially since the techniques for preparing the compositions are identical to those of D1.

Therefore, Claims 1-13 are not inventive.

It should be noted that various properties such as solubility and bioavailability have been disclosed in the present application in order to support an inventive step (see page 3, lines 3-11). The comparative experiments of the present application were compared to the compositions of the prior art, typified by D1 (see Example 1). It also has comparative tests of the compositions and typified by D1 (see Example 1 and 2). In light





of the application to be differentiated from those of the prior art, and thus are not part of the technical problem to be solved.

Industrial applicability PCT Article 36(1) and (4)

Claims 1-13 cover pharmaceutical compositions and the methods for preparing same and are therefore industrially applicable.



**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The subject matter of Claim 3 characterizes the pharmaceutical compositions in terms of the apparent viscosity parameter. The use of such a parameter prevents a meaningful comparison from being made with the prior art. Therefore, said claim is not clear (PCT Article 6 and PCT Examination Guidelines, III-4.7a).

Claim 7 is dependent on Claim 1. However, the hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) parameter has not been specified in Claim 1. Therefore, it appears necessary to include the restrictions of Claim 2 in Claim 7. Moreover, the use of abbreviations in the claims should be avoided. Consequently said claim is not clear (PCT Article 6).



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
18 janvier 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/03693 A1**

(51) Classification internationale des brevets:  
**A61K 31/216**, 9/16

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/01971

(22) Date de dépôt international: 7 juillet 2000 (07.07.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/08923 9 juillet 1999 (09.07.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):  
**LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES  
ETHYPHARM** [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550  
Houdan (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): **CRIERE,  
Bruno** [FR/FR]; 12, rue Claude Debussy, F-27930 Gray-  
igny (FR). **SUPLIE, Pascal** [FR/FR]; 11, rue du 8 mai  
1945, F-27400 Montoire (FR). **CHENEVIER, Philippe**  
[FR/CA]; 5656 rue Woudbury, Montréal, Québec H3T 1F7  
(CA).

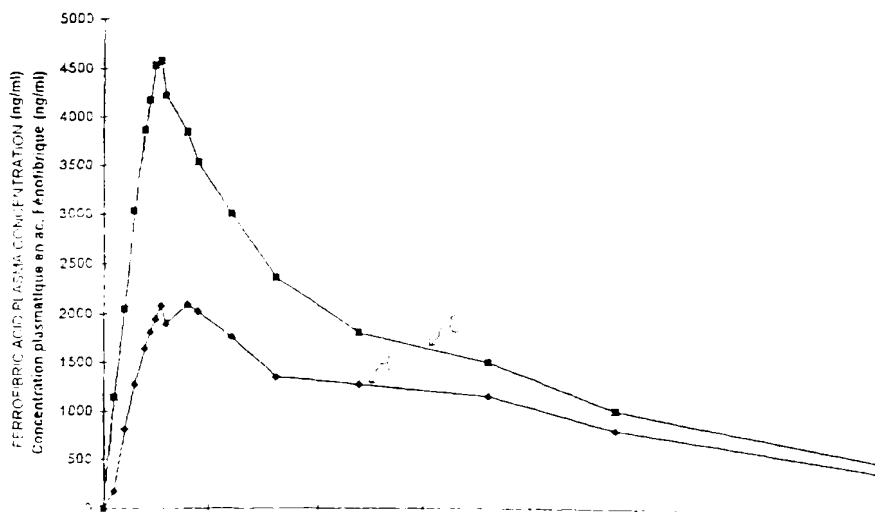
(74) Mandataires: **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet  
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING FENOFIBRATE AND PREPARATION METHOD

(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DU FENOFIBRATE ET PROCÉDE DE PREPARATION



(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical composition containing fenofibrate, a binding cellulose derivative, as solubilizing adjuvant, preferably hydroxypropylmethylcellulose. The cellulose derivative represents less than 20 wt % of the composition. The association of micronized fenofibrate with a binding cellulose derivative, as solubilizing adjuvant and a surfactant enables to enhance the bioavailability of the active principle. The invention also concerns a method for preparing such a composition.

WO 01/03693 A1



(84) États désignés (régionaux): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCI*

**Publiée:**

*Avec rapport de recherche internationale*

(57) **Abrégé:** La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation, de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose. Le dérivé cellulosique représente moins de 20 % en poids de la composition. L'association du fénofibrate micronisé avec un dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation et un tensioactif permet d'améliorer la biodisponibilité du principe actif. L'invention concerne également un procédé de préparation de cette composition qui ne met en œuvre aucun solvant organique.

## **"Composition pharmaceutique contenant du fénofibrate et procédé de préparation"**

5 La présente invention a pour objet une nouvelle composition pharmaceutique contenant du fénofibrate.

Le fénofibrate est préconisé dans le traitement des hyperlipidémies, des hypercholestérolémies et des hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte. Un traitement de 300 à 400 mg de fénofibrate par  
10 jour permet une réduction de 20 à 25 % de la cholestérolémie et de 40 à 50 % de la triglycérémie.

Le métabolite majeur plasmatique du fénofibrate est l'acide fénofibrique. La demi-vie plasmatique d'élimination de l'acide fénofibrique est de l'ordre de 20 heures. Sa concentration plasmatique maximale est  
15 atteinte en moyenne cinq heures après l'ingestion du médicament. La concentration plasmatique moyenne est de l'ordre de 15 microgrammes/ml pour une posologie de 300 mg de fénofibrate par jour. Ce taux est stable tout au long du traitement.

Le fénofibrate est un principe actif très faiblement soluble dans  
20 l'eau dont l'absorption au niveau du tractus digestif est limitée. Une augmentation de sa solubilité ou de sa vitesse de solubilisation entraîne une meilleure absorption digestive.

Diverses voies ont été explorées pour augmenter la vitesse de solubilisation du fénofibrate : la micronisation du principe actif, l'ajout d'un  
25 tensioactif, et la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif.

Le brevet EP 256 933 décrit des granules de fénofibrate dans lesquels le fénofibrate est micronisé pour augmenter sa biodisponibilité. Le fénofibrate est micronisé à une taille moyenne de 50 µm. Le liant utilisé est la polyvinylpyrrolidone. Le document suggère  
30 d'autres types de liants comme les polymères métacryliques, les dérivés

de cellulose, et les polyéthylènes glycols. Les granules décrits dans les exemples de EP 256 933 sont obtenus par un procédé mettant en œuvre des solvants organiques.

Le brevet EP 330 532 propose d'améliorer la biodisponibilité du  
5 fénofibrate en le co-micronisant avec un tensioactif, comme le laurylsulfate de sodium. Le co-micronisat est ensuite granulé par voie humide afin d'améliorer les capacités d'écoulement de la poudre et de faciliter la mise en gélules. Cette co-micronisation permet une augmentation significative de la biodisponibilité par rapport à l'utilisation de fénofibrate décrite dans  
10 EP 256 933. Les granulés décrits dans EP 330 532 contiennent de la polyvinylpyrrolidone comme liant.

Ce brevet enseigne que la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif solide améliore significativement la biodisponibilité du fénofibrate comparativement à l'utilisation d'un tensioactif, d'une  
15 micronisation ou de l'association d'un tensioactif et du fénofibrate micronisé.

Le brevet WO 98/31361 propose d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate, en fixant sur un support inerte hydrodispersible du fénofibrate micronisé, un polymère hydrophile et éventuellement un  
20 tensioactif. Le polymère hydrophile, identifié comme de la polyvinylpyrrolidone, représente au moins 20 % en poids de la composition précédemment décrite.

Ce procédé permet d'augmenter la vitesse de dissolution du fénofibrate, ainsi que sa biodisponibilité. Cependant, le procédé de  
25 préparation selon ce brevet n'est pas totalement satisfaisant, car il nécessite la mise en œuvre d'une quantité importante de PVP et des autres excipients. L'exemple présenté dans cette demande de brevet, fait part d'une composition contenant seulement 17,7 % de fénofibrate exprimé en rapport massique. Ce faible rapport massique du fénofibrate  
30 entraîne une forme finale de très grande taille d'où une administration non



aisée de la dose souhaitée de fénofibrate, ou l'administration de deux comprimés.

Il a été découvert dans le cadre de la présente invention que l'incorporation d'un dérivé cellulosique utilisé comme liant et adjuvant de solubilisation dans une composition contenant du fénofibrate micronisé et un tensioactif permet d'obtenir une biodisponibilité supérieure à une composition contenant un co-micronisat de fénofibrate et de tensioactif.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation, de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

La composition de l'invention est avantageusement présentée en gélules contenant de la poudre ou des granules, de préférence sous la forme de granules. Ces granules peuvent notamment être préparés par montage sur des microgranules neutres, par pulvérisation d'une suspension aqueuse contenant le tensioactif, le dérivé cellulosique liant solubilisé et le fénofibrate micronisé en suspension, ou par granulation de poudre par voie humide selon laquelle les constituants dont notamment le fénofibrate micronisé, le tensioactif et le dérivé cellulosique sont granulés par granulation humide en utilisant une solution de mouillage aqueuse, séchés et calibrés.

La composition pharmaceutique selon la présente invention présente une forte proportion de fénofibrate, elle peut donc se présenter sous une formulation de taille inférieure aux formulations de l'art antérieur, ce qui rend cette composition selon l'invention, facilement administrable.

La quantité de fénofibrate est supérieure ou égale à 60 % en composition

Dans le cadre de la présente invention, le fénofibrate n'est pas co-micronisé avec un tensioactif. Au contraire il est micronisé seul puis associé à un tensioactif et au dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation.

5 Le tensioactif est choisi parmi les tensioactifs solides ou liquides à température ambiante, par exemple le laurylsulfate de sodium, le Polysorbate® 80 ou le Montane® 20, de préférence le laurylsulfate de sodium.

Le rapport fénofibrate/HPMC est de préférence compris entre  
10 5/1 et 15/1.

L'agent tensioactif représente entre 1 à 10 %, de préférence entre 3 et 5 % en poids par rapport au poids de fénofibrate.

Le dérivé cellulosique liant représente entre 2 et 15 %, de préférence entre 5 et 12 % en poids de la composition.

15 On choisit de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose dont la viscosité apparente est comprise entre 2,4 et 18 cP et de manière encore plus préférée comprise entre 2,4 et 3,6 cP, comme par exemple le Pharmacoat 603®.

La taille moyenne des particules de fénofibrate est inférieure à  
20 15 µm, de préférence 10 µm, de préférence encore inférieure à 8 µm.

La composition de l'invention peut en outre contenir au moins un excipient tel que les diluants comme le lactose, des agents anti-mousse comme le Diméthicone® et le Siméthicone®, des lubrifiants comme le talc.

25 La composition pharmaceutique de l'invention est avantageusement constituée de granules en une quantité équivalant à une dose de fénofibrate comprise entre 50 et 300 mg, de préférence égale à 200 mg.

La présente invention concerne également un procédé de préparation de la poudre ou des granules dont la composition est décrite précédemment. Ce procédé ne met en œuvre aucun solvant organique.

Selon une première variante, les granules sont préparés par montage sur des microgranules neutres.

Les microgranules neutres ont une granulométrie comprise entre 200 et 1000 microns, de préférence entre 400 et 600 microns.

Le montage est effectué en turbine à dragéification, en turbine perforée ou en lit d'air fluidisé, de préférence en lit d'air fluidisé.

Le montage sur des microgranules neutres se fait par pulvérisation d'une suspension aqueuse contenant le tensioactif, le dérivé cellulosique liant solubilisé, et le fénofibrate micronisé en suspension.

Selon une deuxième variante, les granules sont obtenus par granulation de poudre par voie humide. La granulation permet de densifier les poudres et d'améliorer leurs propriétés d'écoulement. Elle permet également une meilleure conservation de l'homogénéité, en évitant le dé mélange des différents constituants.

Le fénofibrate micronisé, le tensioactif, le dérivé cellulosique et éventuellement les autres excipients sont mélangés, granulés, séchés puis calibrés. La solution de mouillage peut être de l'eau ou une solution aqueuse contenant le dérivé cellulosique liant et/ou le tensioactif.

Selon un mode de mise en œuvre particulier, le fénofibrate et les autres excipients sont mélangés dans un mélangeur planétaire. La solution de mouillage est amenée directement dans le mélange. La masse humidifiée obtenue est granulée avec un granulateur oscillant, puis séchée à l'étuve. Les granules sont obtenus après passage sur calibre

formulation de l'exemple 1C et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets à jeun.

La figure 2 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple 1C et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets venant de s'alimenter.

La figure 3 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple 2B et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets à jeun.

La figure 4 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple comparatif 3 et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets venant de s'alimenter.

L'invention est illustrée de façon non limitative par les exemples suivants.

#### **Exemple 1 : Granules**

##### **1A) Microgranules (XFEN 1735)**

Les microgranules sont obtenus par pulvérisation d'une suspension aqueuse sur des noyaux neutres. La composition est présentée dans le tableau suivant :

Formule	Quantité (Pourcentage Massique)
Fénofibrate micronisé	64,5
Microgranules neutres	21
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,2
Polysorbate® 80	3,3
Teneur en fénofibrate	645 mg/g

La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium

à 0,1 N. Les pourcentages de produit dissous en fonction du temps en comparaison avec une formulation de l'art antérieur, Lipanthyl 200 M, sont présentés dans le tableau suivant.

Temps (min)	15	30
Exemple 1 A (% dissous)	73	95
Lipanthyl 200M (% dissous)	47,3	64,7

5

La formulation 1A présente une dissolution plus rapide que celle du Lipanthyl 200M.

#### 1B) Microgranules (X FEN 1935)

10

La taille moyenne des particules de fénofibrate est égale à  $6,9 \pm 0,7$  microns.

Les microgranules sont obtenus par pulvérisation d'une suspension aqueuse sur des noyaux neutres. La suspension contient du fénofibrate micronisé, du laurylsulfate de sodium et de l'HPMC.

15

Le montage est effectué en lit d'air fluidisé Huttlin (rotoprocess).

La formule obtenue est présentée ci-dessous.

FORMULE	QUANTITE (pourcentage massique)
Fénofibrate micronisé	65,2
Microgranules neutres	20,1
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,4
Laurylsulfate de sodium	3,3
Teneur en fénofibrate	652 mg/g

-00 pm

**1C) Gélules de microgranules (Y FEN 001)**

On prépare des microgranules de composition suivante :

MATIERES PREMIERES	QUANTITE (pourcentage massique)
Fénofibrate micronisé	67,1
Microgranules neutres	17,2
Pharmacoat 603® (HPMC)	11,7
Laurylsulfate de sodium	3,3
Emulsion diméthicone 35 %	0,2
Talc	0,5
Teneur en fénofibrate	671 mg/g

5

Selon le procédé décrit au paragraphe 1A).

Les microgranules obtenus sont répartis en gélules de taille 1, contenant chacune 200 mg de fénofibrate.

10

La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N. Les résultats comparatifs avec une formulation de l'art antérieur, Lipanthyl 200M, sont présentés dans le tableau suivant.

Temps (min)	15	30
Exemple 1C (% dissous)	76	100
Lipanthyl 200M (% dissous)	47,3	64,7

15

La formulation 1C présente une dissolution plus rapide que celle du Lipanthyl 200M.

Les gélules sont conservées pendant 6 mois à 40°C/75 % humidité relative. Les granules sont stables dans ces conditions de stockage accélérées. Les essais de dissolution in vitro (en cellules à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N) ont été effectués. Les pourcentages de produit dissous en fonction du temps

20

pour des gélules conservées 1, 3 et 6 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Temps de dissolution (min)	Temps de conservation		
	1 mois (% produit dissous)	3 mois (% produit dissous)	6 mois (% produit dissous)
5	25,1	23,0	20,1
15	71,8	65,6	66,5
25	95,7	88,7	91,0
35	104,7	98,7	98,2
45	106,4	100,2	99,1
55	106,7	100,5	99,5
65	106,8	100,6	99,7

- 5 L'évolution de la teneur en principe actif au cours du stockage est présentée dans le tableau suivant.

Teneur (mg/gélule)	Temps de conservation			
	0	1 mois	3 mois	6 mois
	208,6	192,6	190,8	211,7

#### Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet à jeun

- 10 On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant les granules YFEN 01 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200M.

Cette étude est réalisée chez 9 sujets. Des prélèvements

Les résultats sont présentes dans le tableau suivant et figure 1

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 1C
AUC <sub>0-t</sub> (µg.h/ml)	76	119
AUC <sub>inf</sub> (µg.h/ml)	96	137
C <sub>max</sub> (µg/ml)	2,35	4,71
T <sub>max</sub> (heures)	8,0	5,5
Ke (1/heure)	0,032	0,028
Elim ½ (heures)	26,7	24,9

Les abréviations suivantes sont utilisées dans la présente demande :

C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale,

5 T<sub>max</sub> : temps nécessaire pour atteindre le C<sub>max</sub>,

T<sub>1/2</sub> : demi-vie plasmatique,

AUC<sub>0-t</sub> : aire sous la courbe de 0 à t,

AUC<sub>0-∞</sub> : aire sous la courbe de 0 à l'∞,

Ke : constante d'élimination.

10 Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 1C sont représentés sur la figure 1 respectivement par les courbes 1 et 2.

Ces résultats montrent que la composition suivant la présente invention a une biodisponibilité supérieure à celle du Lipanthyl 200 M chez  
15 le sujet à jeun.



**Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet venant de s'alimenter**

On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant les granules YFEN 01 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200 M.

Cette étude est réalisée chez 18 sujets. Des prélèvements sanguins sont réalisés à des intervalles de temps réguliers et on dose l'acide fénofibrique.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 2.

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 1C
AUC <sub>0-t</sub> (µg.h/ml)	244	257
AUC <sub>inf</sub> (µg.h/ml)	255	270
C <sub>max</sub> (µg/ml)	12	13
T <sub>max</sub> (heures)	5,5	5,5
Ke (1/heure)	0,04	0,04
Elim ½ (heures)	19,6	19,3

Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 1C sont représentés sur la figure 2 respectivement par les

Ces résultats montrent que la composition suivant la présente invention est bioéquivalente à celle du Lipanthyl 200M chez le sujet qui vient de s'alimenter.

5 **Exemple 2 : Poudre**

**2A) Granulés (X FEN 1992)**

On prépare des granulés de composition suivante

10

FORMULE	POURCENTAGE MASSIQUE
Fénofibrate micronisé	71
Lactose	21,5
HPMC (Pharmacoat 603®)	5
Laurylsulfate de sodium	2,5

Le fénofibrate micronisé, l'HPMC et le lactose sont mélangés à l'aide d'un mélangeur planétaire. Ce mélange est granulé en présence d'une solution de laurylsulfate de sodium.

15

Le temps d'écoulement des granulés est de 7s. L'aptitude au tassement et la répartition granulométrique sont présentées dans les tableaux suivants. Ces mesures ont été effectuées conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne.

Aptitude au tassement (X FEN 1992)	
V0	204 ml
V10	186 ml
V500	168 ml
V1250	164 ml
V10-V500	22 ml

20

Répartition granulométrique (X FEN 1992)	
Ouverture de maille des tamis (mm)	% de masse de refus
0,6	8
0,5	9
0,355	12
0,2	30
0,1	23
0	18

**2B) Gélules de granulés (Y FEN 002)**

- **Préparation**

5

Le fénofibrate micronisé est mélangé dans un mélangeur PMA (Niro Fielder) avec du lactose et de l'HPMC, puis mouillé avec une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium. La masse obtenue est granulée par passage sur un granulateur oscillant, séchée puis calibrée sur un tamis de 1,25 mm d'ouverture de maille.

10

Les granulés sont ensuite conditionnés en gélules, de taille 1 dosées à 200 mg de fénofibrate.

On obtient des granulés de composition suivante.

FORMULE	POURCENTAGE MASSIQUE
Fénofibrate micronisé	70
Lactose	21,5
Pharmacoat 603® (HPMC)	5
Laurylsulfate de sodium	3,5

- **Propriétés des granulés**

Le temps d'écoulement des granulés est de 6 s. L'aptitude au tassement et la répartition granulométrique sont présentées dans les tableaux suivants. Ces mesures ont été effectuées conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne.

Aptitude au tassement (Y FEN 002)	
V0	216 ml
V10	200 ml
V500	172 ml
V1250	170 ml
V10-V500	28 ml

Répartition granulométrique (Y FEN 002)	
Ouverture de maille des tamis (mm)	% de masse de refus
0,6	5
0,5	7
0,355	11
0,2	30
0,1	25
0	22

La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N. Les résultats comparatifs avec une formulation de l'art antérieur, Lipanthyl 200 M, sont présentés dans le tableau suivant.

Temps (min)	15	30
Exemple 2B (% dissous)	82,2	88,5
Lipanthyl 200 M (% dissous)	47,3	64,7

La formulation 2B présente une dissolution plus rapide que celle du Lipanthyl 200 M.

5

• **Essais de stabilité**

Les gélules conservées à 40°C / 75 % d'humidité relative sont stables pendant 6 mois.

Les essais de dissolution in vitro (en cellules à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1N) ont été effectués. Les pourcentages de produit dissous en fonction du temps pour des gélules conservées 1, 3 et 6 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Temps de dissolution (min)	Temps de conservation		
	1 mois (% produit dissous)	3 mois (% produit dissous)	6 mois (% produit dissous)
5	54,2	52,9	49,0
15	81,1	75,8	82,2
25	86,4	79,6	87,2
35	88,8	81,6	89,8
45	90,7	82,9	91,5
55	92,1	83,9	92,7
65	93,2	84,7	93,6

est présentée dans le tableau suivant

Teneur (mg/gélule)	Temps de conservation			
	0	1 mois	3 mois	6 mois
	196,6	190,0	199,8	203,3

### Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet à jeun

- 5 On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant les granules YFEN 002 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200 M.

- Cette étude est réalisée chez 9 sujets. Des prélèvements sanguins sont réalisés à des intervalles de temps réguliers et on dose  
10 l'acide fénofibrique.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 3.

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 2B
AUC <sub>0-t</sub> (µg.h/ml)	76	70
AUC <sub>inf</sub> (µg.h/ml)	96	82
C <sub>max</sub> (µg/ml)	2,35	2,8
T <sub>max</sub> (heures)	8,0	5,5
Ke (1/heure)	0,032	0,033
Elim ½ (heures)	26,7	23,1

Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 2B sont représentés sur la figure 3 respectivement par les courbes 1 et 2.

5 Ces résultats montrent que la composition de l'exemple 2B est bioéquivalente à celle du Lipanthyl 200 M chez le sujet à jeun.

### **Exemple 3 comparatif : lot ZEF 001**

10 Cet exemple illustre l'art antérieur.

Il associe la micronisation du fénofibrate et l'utilisation d'un tensioactif. Il se différencie de la présente invention par l'utilisation d'un mélange d'excipients liants constitué d'un dérivé cellulosique, autre que l'HPMC : l'Avicel PH 101 et de polyvinylpyrrolidone (PVP K30).

15 Il est préparé par extrusion-sphéronisation.

#### **• Formule théorique**

Produits	Quantité théorique (%)
Fénofibrate micronisé	75,08
Montanox 80 <sup>®</sup>	4,72
Avicel PH 101 <sup>®</sup>	5,02
PVP K 30 <sup>®</sup>	4,12
Explotab <sup>®</sup>	11,06

20 **• Profil de dissolution in vitro**

cellule à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium

à 0,1 N. Les résultats comparatifs avec le Lipanthyl 200 M, sont présentés dans le tableau suivant.

Temps (min)	15	30
Exemple 3 (% dissous)	24	40
Lipanthyl 200 M (% dissous)	47,3	64,7

La dissolution est plus lente que celle observée pour le  
5 Lipanthyl 200 M.

#### **Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet à jeun**

On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant  
10 les granules ZEF 001 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200 M.

Cette étude est réalisée chez 5 sujets à jeun, recevant une dose unique. Des prélèvements sanguins sont réalisés à des intervalles de temps réguliers et on dose l'acide fénofibrique.

15 Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 4.



Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 3
AUC <sub>0-t</sub> (µg.h/ml)	92	47
AUC <sub>inf</sub> (µg.h/ml)	104	53
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3,5	1,7
T <sub>max</sub> (heures)	5,6	4,6
Ke (1/heure)	0,04	0,038
Elim ½ (heures)	18,9	20,3

Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 3 sont représentés sur la figure 4 respectivement par les courbes 1 et 2.

5 Ces résultats montrent la biodisponibilité supérieure du Lipanthyl 200 M par rapport à cette formulation s'appuyant sur l'art antérieur.

L'exemple 3, montre que la combinaison des connaissances de l'art antérieur (à savoir micronisation ou utilisation de tensioactifs) ne  
10 permet pas d'obtenir une dissolution rapide du fénofibrate. Ceci se traduit par une faible biodisponibilité comparativement au Lipanthyl 200 M.

Les compositions réalisées suivant la présente invention montrent une dissolution plus rapide que la formule de l'art antérieur et une biodisponibilité améliorée

## REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique liant en tant qu'adjuvant de solubilisation.  
5
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation est l'hydroxypropylméthylcellulose.  
10
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'hydroxypropylméthylcellulose a une viscosité apparente comprise entre 2,4 et 18 cP, de préférence comprise entre 2,4 et 3,6 cP.
- 15 4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité de fénofibrate supérieure ou égale à 60 % en poids, de préférence supérieure ou égale à 70 % en poids, de préférence encore supérieure ou égale à 75 % en poids, par rapport au poids de la composition.  
20
5. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le tensioactif est choisi dans le groupe formé par le polysorbate® 80, le Montane® 20 et le laurylsulfate de sodium.
- 25 6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le tensioactif représente entre 1 et 10 %, de préférence entre 3 et 5 % en poids par rapport au poids du fénofibrate.

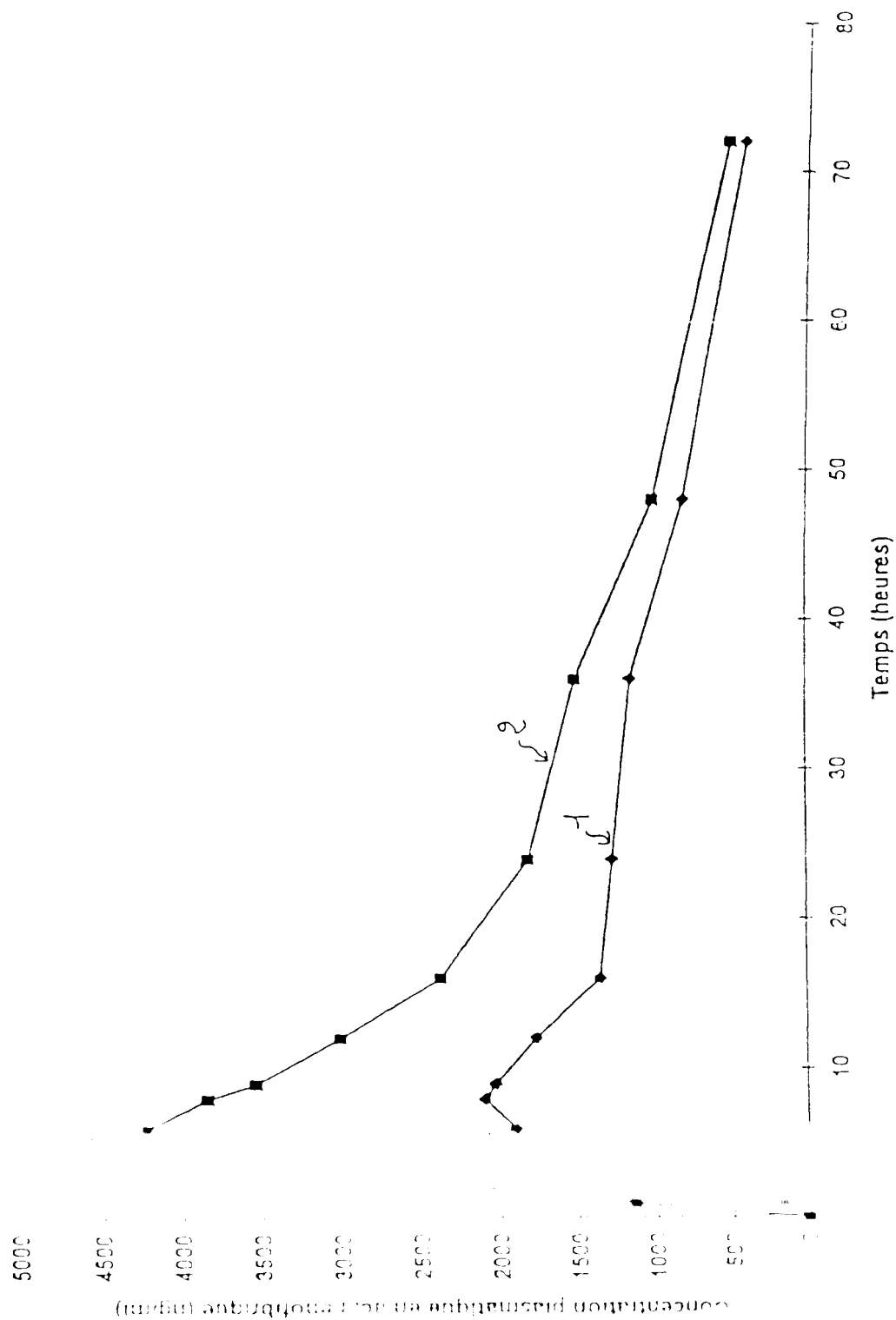
7. Composition selon l'une des revendications 2 à 6, caractérisée en ce que le rapport massique fénofibrate/HPMC est compris entre 5/1 et 15/1.
- 5 8. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé cellulosique liant représente entre 2 et 15 %, de préférence entre 5 et 12 % en poids de la composition.
- 10 9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un excipient, tel qu'un diluant comme le lactose, un agent anti-mousse comme le Diméthicone® ou le Siméthicone®, ou un lubrifiant comme le talc.
- 15 10. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la taille moyenne des particules de fénofibrate est inférieure à 15 µm, de préférence inférieure à 8 µm.
- 20 11. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme de gélules contenant de la poudre ou des granules.
- 25 12. Procédé de préparation de la composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que des granules sont préparés par montage sur des microgranules neutres, par pulvérisation d'une suspension aqueuse contenant le tensioactif, le dérivé cellulosique liant solubilisé et le fénofibrate micronisé en suspension.

revendications 1 à 11, caractérisée en ce que des granules sont

obtenus par granulation de poudre par voie humide selon laquelle les constituants dont notamment le fénofibrate micronisé, le tensioactif et le dérivé cellulosique sont granulés par granulation humide en utilisant une solution de mouillage aqueuse, séchés et calibrés.

1/4

Figure 1





2/4

Figure 2

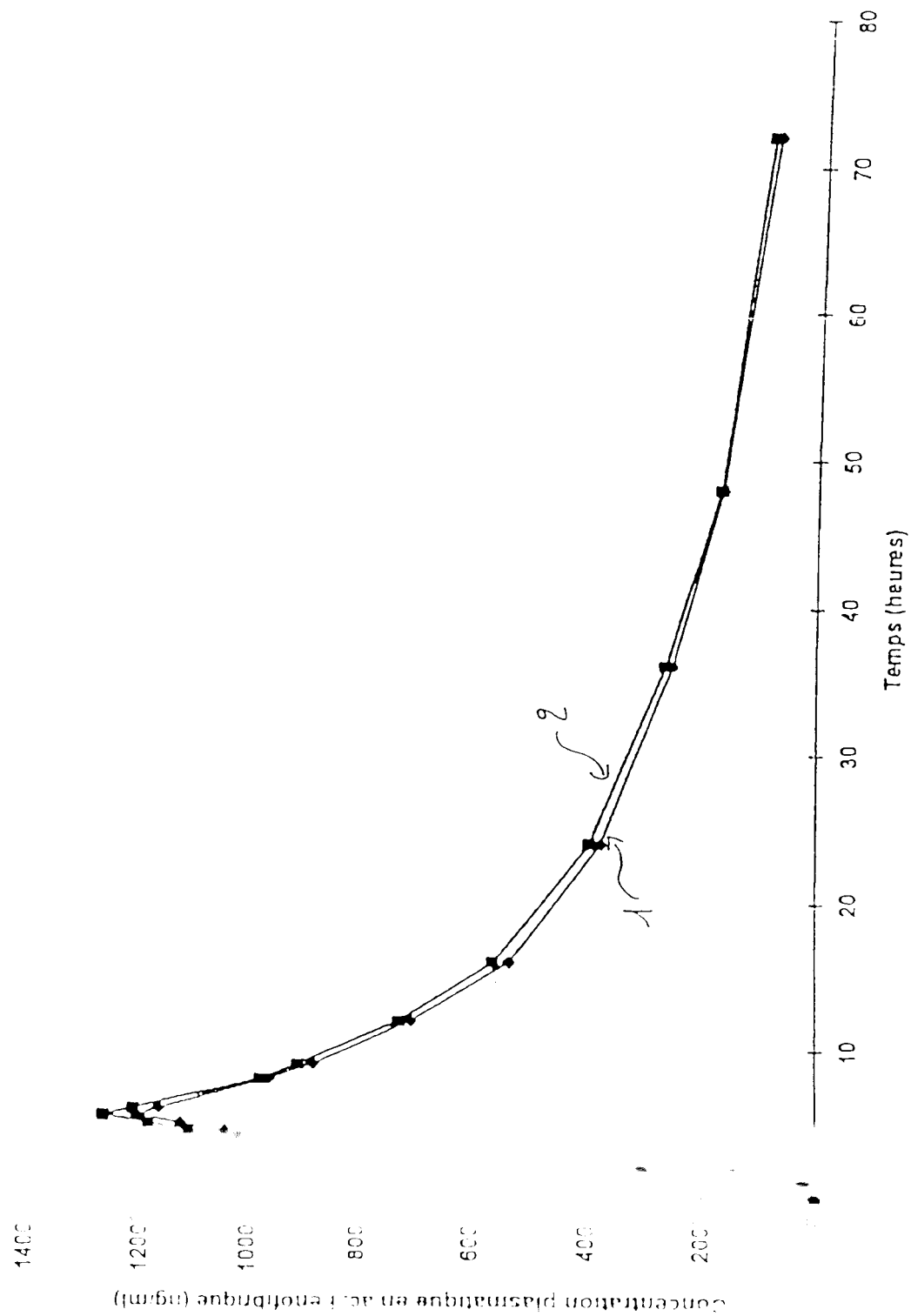






Figure 3

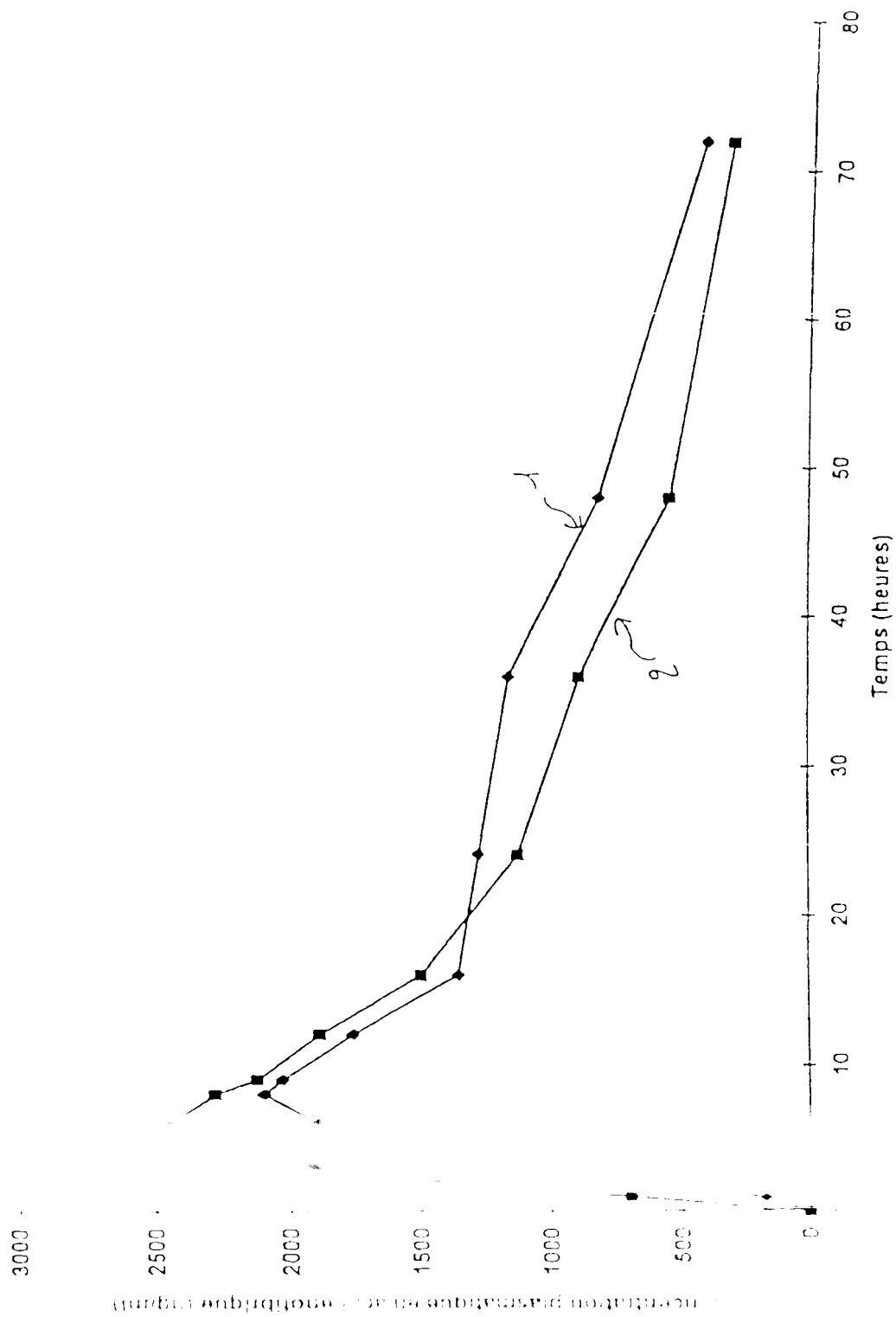
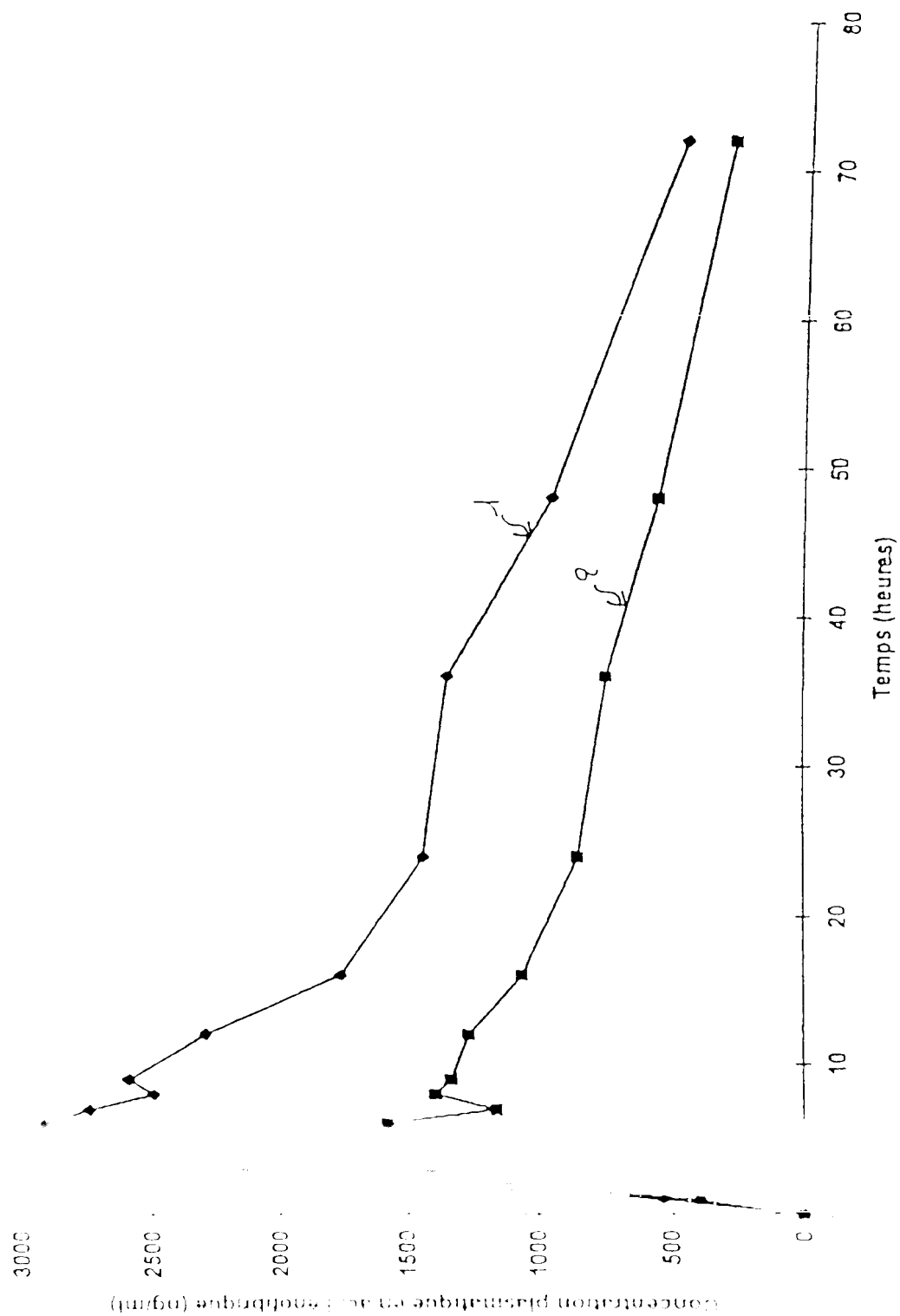




Figure 4





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 00/01971

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/216 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 98 31361 A (FOURNIER LAB SA) 23 July 1998 (1998-07-23) cited in the application abstract	1-3.5.6, 11,12
Y	page 6, line 33 -page 7, line 35 page 8, line 37 -page 9, line 10 page 11 -page 13; example 1 claims 1,2,4,5	7-10
Y	EP 0 514 967 A (STERLING WINTHROP INC) 25 November 1992 (1992-11-25) page 2, line 1 - line 4 page 3, line 7 -page 4, line 10 page 4 -page 5; example 1 claims 1,6-8	7-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

**\* Special categories of cited documents:**

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being itself prior art in relation to the claimed invention

19 October 2000

26/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office - P.O. Box 1  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. +31-70 340-2340  
Fax +31-70 340-3010

Authorized officer

M. J. J. J.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01971

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADELERI SAN) 23 December 1992 (1992-12-23) abstract page 2, line 24 -page 3, line 4 claims 1.3.4 ---	2
A	WO 98 00116 A (SCHERING CORP) 8 January 1998 (1998-01-08) abstract page 3, line 9 -page 4, line 8 page 5, line 3 -page 7, line 21 page 12: example 5 claims 1.6-8.11.19 -----	2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

In International Application No

PCT/FR 00/01971

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9831361	A	23-07-1998	FR 2758459 A	24-07-1998
			AU 5336798 A	07-08-1998
			BR 9806738 A	29-02-2000
			CA 2219475 A	17-07-1998
			CZ 9902535 A	17-11-1999
			EP 0952829 A	03-11-1999
			NO 993519 A	16-09-1999
			PL 334748 A	13-03-2000
			US 6074670 A	13-06-2000
			ZA 9800324 A	12-08-1998
EP 0514967	A	25-11-1992	US 5223268 A	29-06-1993
			AU 1492092 A	19-11-1992
			CA 2067314 A	17-11-1992
			FI 922234 A	17-11-1992
			HU 62461 A	28-05-1993
			JP 5132417 A	28-05-1993
			MX 9202247 A	01-11-1992
			NO 921924 A	17-11-1992
			NZ 242357 A	25-06-1993
			US 5340589 A	23-08-1994
EP 0519144	A	23-12-1992	CA 2046364 A	06-01-1993
			AT 156707 T	15-08-1997
			DE 69127275 D	18-09-1997
			DE 69127275 T	12-03-1998
			DK 519144 T	23-03-1998
			GR 3025162 T	27-02-1998
WO 9800116	A	08-01-1998	AU 3387497 A	21-01-1998
			BR 9710069 A	10-08-1999
			CA 2258683 A	08-01-1998
			CN 1228693 A	15-09-1999
			CZ 9804214 A	16-06-1999
			EP 0914100 A	12-05-1999
			NO 986087 A	26-02-1999
			PL 330864 A	07-06-1999
			SK 177598 A	12-07-1999





# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Office International No

PCT/FR 00/01971

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K31/216 A61K9/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 31361 A (FOURNIER LAB SA) 23 juillet 1998 (1998-07-23) cité dans la demande abrégé	1-3,5,6, 11,12
Y	page 6, ligne 33 -page 7, ligne 35 page 8, ligne 37 -page 9, ligne 10 page 11 -page 13; exemple 1 revendications 1,2,4,5 ---	7-10
Y	EP 0 514 967 A (STERLING WINTHROP INC) 25 novembre 1992 (1992-11-25) page 2, ligne 1 - ligne 4 page 3, ligne 7 -page 4, ligne 10 page 4 -page 5; exemple 1 revendications 1,6-8 ---	7-10

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant au fait

19 octobre 2000

26/10/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818, Patentlaan 2  
NL-1220 HV Rijswijk  
Tél. +31-71 347-2044, Telex 3131  
Fax +31-71 347-3011

Fonctionnaire autorisé

Müller

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

nde Internationale No

PCT/FR 00/01971

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication
WO 9831361 A	23-07-1998	FR 2758459 A	24-07-1998
		AU 5336798 A	07-08-1998
		BR 9806738 A	29-02-2000
		CA 2219475 A	17-07-1998
		CZ 9902535 A	17-11-1999
		EP 0952829 A	03-11-1999
		NO 993519 A	16-09-1999
		PL 334748 A	13-03-2000
		US 6074670 A	13-06-2000
		ZA 9800324 A	12-08-1998
EP 0514967 A	25-11-1992	US 5223268 A	29-06-1993
		AU 1492092 A	19-11-1992
		CA 2067314 A	17-11-1992
		FI 922234 A	17-11-1992
		HU 62461 A	28-05-1993
		JP 5132417 A	28-05-1993
		MX 9202247 A	01-11-1992
		NO 921924 A	17-11-1992
		NZ 242357 A	25-06-1993
		US 5340589 A	23-08-1994
EP 0519144 A	23-12-1992	CA 2046364 A	06-01-1993
		AT 156707 T	15-08-1997
		DE 69127275 D	18-09-1997
		DE 69127275 T	12-03-1998
		DK 519144 T	23-03-1998
		GR 3025162 T	27-02-1998
WO 9800116 A	08-01-1998	AU 3387497 A	21-01-1998
		BR 9710069 A	10-08-1999
		CA 2258683 A	08-01-1998
		CN 1228693 A	15-09-1999
		CZ 9804214 A	16-06-1999
		EP 0914100 A	12-05-1999
		NO 986087 A	26-02-1999
		PL 330864 A	07-06-1999
		SK 177598 A	12-07-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D n de Internationale No

PCT/FR 00/01971

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cites, avec, le cas echeant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visees
A	EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADDELERI SAN) 23 decembre 1992 (1992-12-23) abrege page 2, ligne 24 -page 3, ligne 4 revendications 1,3,4 ----	2
A	WO 98 00116 A (SCHERING CORP) 8 janvier 1998 (1998-01-08) abrege page 3, ligne 9 -page 4, ligne 8 page 5, ligne 3 -page 7, ligne 21 page 12; exemple 5 revendications 1,6-8,11,19 -----	2



## CLAIMS

1. A pharmaceutical composition containing fenclozate, a surfactant and a binding cellulose derivative as a solubilization adjuvant.
2. The composition as claimed in claim 1, characterized in that the binding cellulose derivative, which is a solubilization adjuvant, is hydroxypropylmethylcellulose.
3. The composition as claimed in claim 2, characterized in that the hydroxypropylmethylcellulose has an apparent viscosity  $\eta$  between 1.4 and 18 cP, preferably  $\eta$  between 1.4 and 7.0 cP.
4. The composition as claimed in one of claims 1 to 3, characterized in that it contains an amount of fenclozate, greater than or equal to 60% by weight, preferably greater than or equal to 70% by weight, even more preferably greater than or equal to 75% by weight, relative to the weight of the composition.
5. The composition as claimed in one of the preceding claims, characterized in that the surfactant is chosen from the group consisting of sodium lauryl sulfate, Montan 80 and/or Dimethyl sulfoxide.
6. The composition as claimed in one of the preceding claims, characterized in that the surfactant



# TRAITE D'COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

REC'D 15 OCT 2001

WFO PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341020/18039	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01971	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07/07/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 09/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/216		
Déposant LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

- ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 1 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire

Date d'achèvement du présent rapport

À adresser par la poste à l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets  
 080008 Maastricht  
 Pays-Bas

À adresser par la poste à

Parcours







# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01971

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-19                      version initiale

### Revendications, N°:

7-13                      version initiale

1-6                      reçue(s) le                      24/09/2001    avec la lettre du                      18/09/2001

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à

de la description,                      pages



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01971

- ☐ des revendications, n<sup>os</sup> :  
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-13
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-13
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-13
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**



**Concernant le point I**

**Base du rapport**

Les revendications 1-6 introduites avec la lettre du 18 septembre 2001 n'introduisent pas de matière nouvelle par rapport à la demande telle que déposée.

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: WO 98 31361 A (FOURNIER LAB SA) 23 juillet 1998 (1998-07-23)

Nouveauté (Articles 33.1 et 33.2 PCT)

La présente demande concerne des compositions pharmaceutiques contenant au minimum 60% de fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique, ainsi que des procédés de préparation des dites compositions.

Le document D1 décrit des compositions pharmaceutiques contenant entre 5 et 50% de fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20µm, un polymère hydrophile et éventuellement un tensio actif" (revendication 1, page 8 lignes 16-24).

La revendication 1 se distinguent donc de l'art antérieur par des proportions différentes de fénofibrate. En conséquence, les revendications 1-11 sont nouvelles.

Les méthodes de préparation des compositions selon les revendications 1 à 11 sont également nouvelles. En conséquence, les revendications 12 et 13 sont nouvelles.

Activité Inventive (Articles 33.1 et 33.3 PCT)

60 % de fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique, distinguables de l'art



antérieur par le rapport massique fénofibrate/dérivé cellulosique. Dans la mesure où aucun effet particulier n'apparaît être lié à cette différence, le problème technique est défini comme: proposer de nouvelles compositions pharmaceutiques contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique.

La modification du rapport massique fénofibrate/dérivé cellulosique aboutissant à une augmentation de la proportion de principe actif n'apparaît pas impliquer d'activité inventive particulière de la part de l'homme du métier, d'autant plus que les techniques de préparation des compositions sont identiques entre D1 et la demande.

En conséquence, les revendications 1-13 ne sont pas inventives.

Il est à noter que diverses propriétés telles que la solubilité et la biodisponibilité ont été avancées dans la présente demande pour supporter l'activité inventive (voir page 3 lignes 3-25). Les compositions selon la présente application ont été comparées avec des compositions de l'art antérieur, Lypanthyl<sup>[SPEC0416]</sup> 200 (voir exemple 1). D1 présente également des tests comparatifs entre des compositions et du Lypanthyl<sup>[SPEC0416]</sup> 200 (voir D1 exemples 2 et 3). Au vu de ces résultats, les compositions selon l'invention ne semblent pas avoir de solubilité ou de biodisponibilité supérieure à celle obtenues avec les compositions de D1. Les paramètres de solubilité et de biodisponibilité ne permettent donc pas de différencier les compositions de la demande de celles de l'art antérieur, et donc ne participent pas du problème technique à résoudre.

#### Application Industrielle (Articles 33.1 et 33.4 PCT)

Les revendications 1-13 couvrent des compositions pharmaceutiques ainsi que leur procédé de préparation et sont donc susceptibles d'application industrielle.

#### Concernant le point VIII

##### **Observations relatives à la demande internationale**

L'objet de la revendication 3 caractérise la composition pharmaceutique avec le  
revendication n'est pas claire (Article 6 PCT et Gazette du PCT III-4.7a).





La revendication 7 est dépendante de la revendication 1. Toutefois, le paramètre hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) n'est pas spécifié dans la revendication 1. Il paraît donc nécessaire d'inclure les limitations de la revendication 2 dans la revendication 7. De plus, l'utilisation d'abréviation dans les revendications doit être évitée. En conséquence, ladite revendication n'est pas claire (Article 6 PCT).



## REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique liant en tant qu'adjuvant de solubilisation, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité de fénofibrate supérieure ou égale à 60 % en poids.  
5
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation est l'hydroxypropylméthylcellulose.  
10
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'hydroxypropylméthylcellulose a une viscosité apparente comprise entre 2,4 et 18 cP, de préférence comprise entre 2,4 et 3,6 cP.  
15
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité de fénofibrate supérieure ou égale à 70 % en poids, de préférence encore supérieure ou égale à 75 % en poids, par rapport au poids de la composition.  
20
5. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le tensioactif est choisi dans le groupe formé par le polysorbate® 80, le Montane® 20 et le laurylsulfate de sodium.
- 25 6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le tensioactif représente entre 1 et 10 %, de préférence entre 3 et 5 % en poids par rapport au poids du fénofibrate.



## PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du titulaire <b>341020/18039</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT ISA 220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/01971</b>	Date du dépôt international (jour mois année) <b>07/07/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour mois année) <b>09/07/1999</b>
Déposant <b>LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend **3** feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité

## 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I)

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II)

4. En ce qui concerne le **titre**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

6. En ce qui concerne les **dessins** et les **figures** déposés :



suggérée par le déposant



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure



Aucune des figures n'est à publier



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
FR 00/01971

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K31/216 A61K9/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où les documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale afin d'élargir la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 31361 A (FOURNIER LAB SA) 23 juillet 1998 (1998-07-23) cité dans la demande abrégé	1-3,5,6, 11,12
Y	page 6, ligne 33 -page 7, ligne 35 page 8, ligne 37 -page 9, ligne 10 page 11 -page 13; exemple 1 revendications 1,2,4,5	7-10
Y	EP 0 514 967 A (STERLING WINTHROP INC) 25 novembre 1992 (1992-11-25) page 2, ligne 1 - ligne 4 page 3, ligne 7 -page 4, ligne 10 page 4 -page 5; exemple 1 revendications 1,6-8	7-10

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### Catégories spéciales de documents cités

- A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle est indiquée)
- O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

- T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- X document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- Y document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive si le présent document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente

19 octobre 2000

16 11 2000

Nom et adresse postale de l'administration nationale ou internationale compétente pour la procédure de la demande internationale  
Office Européen des Brevets, 1, rue de l'Europe  
L-1110 Luxembourg





# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
FR 00/01971

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications citées
A	<p>EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADELERI SAN) 23 décembre 1992 (1992-12-23) abrégé page 2, ligne 24 -page 3, ligne 4 revendications 1,3,4 ---</p>	2
A	<p>WO 98 00116 A (SCHERING CORP) 8 janvier 1998 (1998-01-08) abrégé page 3, ligne 9 -page 4, ligne 8 page 5, ligne 3 -page 7, ligne 21 page 12; exemple 5 revendications 1,6-8,11,19 -----</p>	2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

FR 00/01971

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9831361	A	23-07-1998	FR 2758459 A	24-07-1998
			AU 5336798 A	07-08-1998
			BR 9806738 A	29-02-2000
			CA 2219475 A	17-07-1998
			CZ 9902535 A	17-11-1999
			EP 0952829 A	03-11-1999
			NO 993519 A	16-09-1999
			PL 334748 A	13-03-2000
			US 6074670 A	13-06-2000
			ZA 9800324 A	12-08-1998
EP 0514967	A	25-11-1992	US 5223268 A	29-06-1993
			AU 1492092 A	19-11-1992
			CA 2067314 A	17-11-1992
			FI 922234 A	17-11-1992
			HU 62461 A	28-05-1993
			JP 5132417 A	28-05-1993
			MX 9202247 A	01-11-1992
			NO 921924 A	17-11-1992
			NZ 242357 A	25-06-1993
			US 5340589 A	23-08-1994
EP 0519144	A	23-12-1992	CA 2046364 A	06-01-1993
			AT 156707 T	15-08-1997
			DE 69127275 D	18-09-1997
			DE 69127275 T	12-03-1998
			DK 519144 T	23-03-1998
			GR 3025162 T	27-02-1998
WO 9800116	A	08-01-1998	AU 3387497 A	21-01-1998
			BR 9710069 A	10-08-1999
			CA 2258683 A	08-01-1998
			CN 1228693 A	15-09-1999
			CZ 9804214 A	16-06-1999
			EP 0914100 A	12-05-1999
			NO 986087 A	26-02-1999
			PL 330864 A	07-06-1999
			SK 177598 A	12-07-1999

